

**GUÍA de PREVENCIÓN
y TRATAMIENTO
de la OSTEOPOROSIS
INDUCIDA por
GLUCOCORTICOIDES**

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

Guía de **Prevención** y **Tratamiento** de la **Osteoporosis Inducida** por **Glucocorticoides**

Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. (GTO-SEMI)

Comité Científico:

*Manuel Díaz Curiel¹ • Adolfo Díez Pérez²
Carlos Gómez Alonso³ • Jesús González Macías⁴
Jordi Farrerons Minguella⁵ • José Filgueira Rubio⁶
Leonardo Mellibovsky Saidler² • Xavier Nogués Solán²*

Documentación:

Diego Hernández Hernández⁷

Coordinador:

Manuel Sosa Henríquez⁷

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de la Concepción. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Universidad Autónoma. Barcelona.
3. Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
4. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Investigación en Osteoporosis. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.
5. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Universidad Autónoma. Barcelona.
6. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
7. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis.



2007. MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS.
Fernández de los Ríos, 108. 1º izq · 28015 · Madrid.

DEPÓSITO LEGAL:
ISBN: 84-690-3296-8

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.

ÍNDICE

RESUMEN.....	PÁG 3
INTRODUCCIÓN.....	PÁG 5

Guía de **Prevención**
y **Tratamiento**
de la **Osteoporosis Inducida**
por **Glucocorticoides**

INTRODUCCIÓN.....	PÁG 13
RESULTADOS. FÁRMACOS.....	PÁG 29
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.....	PÁG 51
RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO.....	PÁG 58
ANEXO.....	PÁG 64
BIBLIOGRAFÍA.....	PÁG 65

RESUMEN

OBJETIVO

Elaborar una guía actualizada de práctica clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, identificando y valorando el grado de evidencia que apoya las recomendaciones.

OPCIONES

Se revisaron todos los aspectos de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, elaborándose tras su estudio las presentes recomendaciones.

EVIDENCIA

Todas las recomendaciones se efectuaron tras un proceso justificado y reproducible, que incluyó un modelo aceptado para la evaluación y la cita de la evidencia que las apoyaban.

VALIDACIÓN

La guía, una vez elaborada por el comité científico, fue revisada por todos los miembros del Grupo de Trabajo en

INTRODUCCIÓN

Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna, así como por un comité externo de expertos que incluyó otras especialidades: reumatólogos, endocrinólogos, médicos de Atención Primaria, nefrólogos, rehabilitadores, geriatras, radiólogos y traumatólogos.

Todas las recomendaciones fueron efectuadas de acuerdo con su grado de evidencia. Se indicó explícitamente cuándo la evidencia fue insuficiente y las recomendaciones se realizaron por consenso.

Estas guías se consideran como un trabajo continuo, y serán periódicamente actualizadas de acuerdo con los avances que se produzcan en este campo.

DIFUSIÓN

La guía será remitida para publicación en una revista biomédica con factor de impacto y con revisión por pares. Será presentada en la reunión del Grupo de Trabajo de Osteoporosis, y publicada en la página web de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Los efectos adversos de los glucocorticoides (GC) sobre el esqueleto se conocen desde la descripción de Cushing en 1932, que observó la descalcificación que acompañaba a la hiperplasia suprarrenal debida a adenoma hipofisario productor de ACTH **(1)**. A partir de 1950, el uso de los GC ha revolucionado el manejo de muchas enfermedades, reduciendo la morbilidad en unas, como ocurre en la artritis reumatoide, y la mortalidad en otras, como en el asma bronquial **(2)**. Sin embargo, los GC tienen muchos efectos adversos, y uno de los más graves se produce sobre el esqueleto **(2-10)**. El amplio uso en nuestros días de los corticoides ha hecho que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos **(11)**.

La OIC constituye, por lo tanto, un problema sanitario de gran magnitud. El progresivo envejecimiento de la población europea **(12)** conlleva un aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas que precisan GC para su tratamiento **(13)**. Así, por ejemplo, se ha estimado que el 0.5% de la población general y el 1.7% de las mujeres de más de 55 años reciben esteroides orales **(14)**. Por otra parte, los GC constituyen una medicación de uso frecuente en el medio hospitalario **(15)**. Resulta paradójico que, disponiendo hoy en día de los medios necesarios para diagnosticar y prevenir la OIC, menos del 14% de los pacientes según unas series **(14)**, y del 7% según otras **(16)**, reciban algún

tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea. El reconocimiento de este problema y la actuación precoz son fundamentales, debido a las consecuencias deletéreas de los GC sobre el hueso **(17-19)**.

En los últimos años se han publicado algunas guías clínicas internacionales y documentos de consenso para la prevención y el tratamiento de la OIC **(20-26)**. Al ser la osteoporosis en general, y la OIC en particular, una enfermedad dentro del ámbito de trabajo de la Medicina Interna **(27-29)**, la Sociedad Española de Medicina Interna ha considerado la elaboración de una guía propia, actualizada, siguiendo los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia, para ofrecer un marco indicativo sobre el cual se puedan desarrollar, por los grupos de profesionales interesados, protocolos de actuación adaptados a cada ámbito asistencial. Sus recomendaciones se deben valorar como derivadas de la revisión de las pruebas científicas, pero las decisiones clínicas deberán integrar, además, la experiencia de los profesionales y el escenario asistencial en que se apliquen, así como los valores y preferencias de los pacientes. Puede haber, por tanto, decisiones clínicas diferentes a las aquí recomendadas que constituyan también pautas de actuación perfectamente válidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia de la OIC no es conocida al ser dependiente de diversos factores, como la enfermedad de base y la susceptibilidad individual. Un estudio realizado en Gran Bretaña en 65.786 pacientes en régimen ambulatorio

mostró una prevalencia del uso de corticoterapia del 0.5% en la población en general y del 1.4% en los pacientes mayores de 55 años **(14)**.

El espectro de indicaciones del tratamiento con GC es muy amplio, pero sólo un 14% de los sujetos tratados, en las observaciones más favorables, y en riesgo de OIC reciben un tratamiento activo para esta última **(8,14)**.

En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7.5 mg/día de prednisona producen pérdida de densidad mineral ósea (DMO). Los sujetos que reciben estas dosis diarias tienen un riesgo incrementado de pérdida de DMO (que se produce sobre todo en los seis primeros meses), de fractura vertebral (RR= 2.86; IC 95%, 2.56-3.16) y de fractura de cadera (RR= 2.01; IC 95%, 1.74-2.29) **(9)**. El riesgo de fractura aumenta especialmente a partir del tercer mes de tratamiento. Existe una clara relación dosis-dependiente en el riesgo de fractura, y un 30-50% de los sujetos tratados crónicamente sufrirán fracturas **(8,30)**. Los datos disponibles sugieren una prevalencia de fracturas osteoporóticas en los sujetos con OIC de, al menos, el doble de lo que cabría esperar **(3,5,31,32)**.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD A OIC (3)

Hay una serie de factores, muchos desconocidos, que determinan la gran variabilidad individual tanto en los efectos terapéuticos como en los efectos adversos de los GC.

Entre las enfermedades inflamatorias tratadas con corticoides, la sarcoidosis parece asociarse a un mayor riesgo de desarrollar OIC (4). La artritis reumatoide, también usualmente tratada con corticoides, se asocia, *per se*, a un mayor riesgo para desarrollar osteoporosis (33). En cualquier caso, la influencia de la enfermedad de base sobre el desarrollo de OIC es aún un punto de debate abierto.

Algunos pacientes desarrollan pérdidas óseas rápidas con bajas dosis de corticoides, superiores a las observadas en otros sujetos tratados con dosis más elevadas. En parte puede deberse al uso de dosis y fármacos diversos, aunque la débil correlación existente entre las concentraciones plasmáticas de corticoides exógenos o endógenos y los efectos adversos óseos remarca la importancia de la susceptibilidad individual (34). El consumo en gramos/año es más predictivo de efectos adversos que la dosis diaria, y las dosis acumuladas mayores de 30 g/año de prednisona se asocian en un 78% de los casos a OIC y, en más de la mitad de los casos, a fracturas (35). No existen datos acerca de las posibles ventajas de la administración intermitente o en días alternos de corticoides.

Por lo tanto, aunque se asume una relación entre la dosis acumulada y la pérdida ósea, no es posible predecir actualmente la intensidad de ésta en un individuo concreto (32). La susceptibilidad individual puede depender de factores genéticos, sensibilidad tisular, alteraciones del sistema inmune y variaciones en el receptor de GC (36-39). No

hemos encontrado ninguna evidencia que indique que el Deflazacort sea menos lesivo para el hueso que los demás esteroides.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de producción de la OIC es desconocido, aunque parece ser diferente al de la osteoporosis postmenopáusica. La pérdida de masa ósea se produce, sobre todo, en el hueso trabecular, donde alcanza hasta un 30% en algunos estudios, y en los primeros meses después del inicio del tratamiento (17-19). Estudios transversales realizados en pacientes que recibían de manera crónica corticosteroides mostraron que la DMO se encontraba un 10-20% por debajo de lo normal, aunque la distribución permanecía bimodal, sugiriendo que la mayor parte de los pacientes pierden hueso con similar magnitud (3,5,9).

- [Formación ósea](#)

Los cambios más importantes observados en la OIC son una disminución de la actividad osteoblástica, que se traduce en una disminución de la síntesis de la matriz ósea (40,41), y una disminución de la vida media de los osteoblastos (42,43). Una forma indirecta de constatar el descenso de la formación ósea la constituye la disminución en los niveles de osteocalcina, que se produce a los 4 días de iniciarse el tratamiento con GC, de una manera dosis-dependiente (44-46). Cuando se administra prednisona a dosis de 20 mg/día, los niveles de

osteocalcina caen aproximadamente a la mitad **(47)**. El descenso en la formación ósea produce histológicamente un adelgazamiento en el grosor de las trabéculas óseas **(42,48)**.

- **Resorción ósea**

En la OIC parece existir un incremento en la resorción ósea, que se ha observado utilizando estudios de cinética de calcio **(49,50)**, si bien su estudio histológico no es tan preciso como el de la formación ósea. Por histomorfometría, se ha observado un incremento de las superficies erosionadas y una tendencia al aumento del número de osteoclastos **(40)**. Se desconoce hasta qué punto estos cambios reflejan la acción de los GC sobre el hueso o se deben a la enfermedad de base. Se ha descrito una elevación de los marcadores bioquímicos de resorción ósea, como la hidroxiprolina **(51,52)** y el N-telopéptido del colágeno tipo I en orina **(53)**. Sin embargo, en otros estudios los resultados son contradictorios **(44,54,55)**.

Existe un descenso en la absorción intestinal de calcio que, junto a una mayor eliminación urinaria, parecen inducir un hiperparatiroidismo secundario **(15,32,56)**. El descenso en la absorción intestinal de calcio no es debido a cambios en la síntesis de calcitriol **(5)**. Por otra parte, también se ha señalado que los GC pueden ejercer un efecto directo sobre la secreción de parathormona (PTH) a nivel glandular **(3,5,32,57,58)**, incrementando la transcripción del gen de la PTH **(59)**.

Otros factores que pueden desempeñar un papel en la fisiopatología de la OIC son los cambios hormonales. Los esteroides sexuales intervienen en el remodelado óseo y el tratamiento con GC puede producir un descenso dosis-dependiente de la testosterona sérica **(56)**, debido a una alteración en la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina **(60)**. Los GC también pueden tener un efecto directo sobre la producción de testosterona por los testículos **(61,62)**. En las mujeres postmenopáusicas también se modifican los niveles de hormonas sexuales (androstendiona, testosterona y estrona) ya que los GC producen supresión suprarrenal **(63)**. En las mujeres premenopáusicas, los GC inhiben la secreción de estrógenos estimulada por la hormona folículo-estimulante (FSH) **(64)**.

Otro mecanismo que contribuye a la acción resorptiva de los GC es la disminución de la síntesis de osteoprotegerina (OPG) **(65)**.

REPERCUSIÓN ÓSEA DE LOS ESTEROIDES INHALADOS

Existe una notable discrepancia en la literatura acerca del posible efecto perjudicial de los GC administrados por vía inhalatoria sobre el metabolismo mineral óseo. Los datos son contradictorios, tanto en su efecto sobre la DMO como sobre el riesgo de fracturas **(66-72)**.

Guía de **Prevención**
y **Tratamiento**
de la **Osteoporosis Inducida**
por **Glucocorticoides**

INTRODUCCIÓN

- Objetivo

El objetivo es elaborar una Guía Clínica basada en la evidencia para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la OIC en adultos, evitando a largo plazo la principal complicación: las fracturas.

Las preguntas clínicas que fueron planteadas se recogen en la **tabla 1**.

Está dirigida a médicos internistas y otros especialistas que traten a adultos de más de 18 años, de ambos sexos, en terapia prolongada con GC y para cualquier indicación, con excepción de los pacientes transplantados y aquéllos con procesos neoplásicos.

- Metodología

La presente guía se ha elaborado siguiendo los criterios del Grupo de Trabajo de Medicina Basada en la Evidencia para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (73-78) y las recomendaciones del Consorcio AGREE (79).

Tabla 1. Preguntas clínicas planteadas

¿Cuáles son los datos que se deben obtener del paciente que recibe o va a recibir esteroides por vía oral para realizar una primera aproximación clínica?

¿Cuál es la dosis de esteroides a partir de la cual aumenta el riesgo de fractura?

¿Cuánto tiempo debe tomar el paciente esteroides para aconsejar medidas preventivas y/o terapéuticas?

¿Qué alteraciones analíticas caben esperar en pacientes en tratamiento prolongado con esteroides?

¿Cuándo debe solicitarse una densitometría?

¿Son válidos los criterios de diagnóstico densitométricos de la OMS?

¿Cuál es la puntuación T a partir de la cual debe actuarse, tanto desde un punto de vista preventivo como terapéutico?

Las cuestiones anteriores, ¿son igualmente válidas para mujeres pre y postmenopáusicas? ¿Y para los varones?

¿Qué analítica debe solicitarse en un paciente que recibe o va a recibir esteroides por vía oral?

¿Los ultrasonidos son válidos para estimar la densidad mineral ósea en pacientes con sospecha de osteoporosis esteroidea?

¿Cuándo debe solicitarse una radiografía en un paciente que recibe o va a recibir esteroides por vía oral? ¿En qué proyección?

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas que deben indicarse en un paciente que recibe o va a recibir esteroides por vía oral?

Tabla 1. Preguntas clínicas planteadas (Continuación)

¿Está indicado el suplemento de calcio y vitamina D? ¿En qué momento, a qué dosis y cuánto tiempo?

¿Qué fármaco es de elección en un paciente con osteoporosis densitométrica sin fracturas que recibe o va a recibir esteroides por vía oral? ¿Cuánto tiempo?

¿Qué fármaco debe indicarse a un paciente con osteoporosis densitométrica con fracturas que recibe o va a recibir esteroides por vía oral? ¿Cuánto tiempo?

¿Tienen otros fármacos alguna indicación en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides?

¿Cuáles son los controles evolutivos que deben plantearse en estos pacientes? ¿Con qué periodicidad?

En la elaboración de esta guía hemos escogido los criterios propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford, con escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, así como una evaluación económica (73-77). Están disponibles en la siguiente página web: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, y se mantienen permanentemente actualizadas. Se muestran en las **tablas 2, 3, 4, 5 y 6**.

Tabla 2. Comparación de las sugerencias realizadas por otros documentos de consenso para la OIC

	American College of Rheumatology, 2001	Royal College of Physicians UK, 2003	Department of Veterans Affairs Medical Centers, 2003	Dutch Society of Rheumatology, 2002
A. Pacientes que van a comenzar tratamiento (> 3 meses) con GC. Dosis de GC	≥ 5 mg/día	No especificado	5-7.5 mg	7.5 mg/día
Medidas generales (dejar de fumar, reducir alcohol, ejercicio)	Sí	Sí	Sí	Sí
Iniciar calcio y vitamina D	Sí	Sí (Si hay baja ingesta de calcio y/o insuficiente vitamina D)	Sí	No especificado
Evaluación por DXA antes de considerar BP	Sí *	Sí †	Sí	Sí ‡
Puntuación T para comenzar BP	No especificado	-1.5	No especificado	< -2.5 §
B. Pacientes que ya reciben tratamiento con GC. Dosis de GC	≥ 5 mg/día	No especificado	No especificado	No especificado
Medidas generales (dejar de fumar, reducir alcohol, ejercicio)	Sí	Sí	Sí	No especificado
Iniciar calcio y vitamina D	Sí	Sí	Sí	No especificado
Evaluación por DXA antes de considerar BP	Sí	Sí	Sí	No especificado
Puntuación T para comenzar BP	-1	-1.5	No especificado	No especificado

*Tratamiento con glucocorticoides a largo plazo (> 6 meses) • † Si los pacientes son mayores de 65 años y no han tenido fracturas osteoporóticas • ‡ Si la dosis diaria de prednisona está entre 7.5 y 15 mg, en

mujeres premenopáusicas, varones de menos de 70 años • § O mujeres postmenopáusicas y hombres de > 70 años • DXA: Absorciometría radiológica dual • GC: Glucocorticoides • BP: Bifosfonatos.

Tabla 3. Niveles de evidencia. CEBM Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”) (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	“Outcomes research” (***), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
3b	Estudio caso-control
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, “bench research” o “first principles” (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(***) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(****) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(*****) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 4. Grado de recomendación

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel

La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Tabla 5. Grado de las recomendaciones

Nivel	Claridad del riesgo-beneficio	Fortaleza de la metodología	Implicaciones
1 A	Claro	ECAs sin limitaciones importantes	Recomendación elevada para todos los pacientes en la mayoría de los casos
1 B	Claro	ECAs sin limitaciones importantes	Recomendación elevada que probablemente se puede aplicar a la mayoría de los pacientes
1 C+	Claro	ECAs que no tratan la cuestión, pero que permiten la extrapolación inequívocamente o estudios de observación con resultados muy claros	Recomendación elevada para todos los pacientes en la mayoría de los casos
1 C	Claro	Estudios de observación	Recomendación moderada; puede cambiar cuando haya evidencias mejores
2 A	No claro	ECAs sin limitaciones importantes	Recomendación moderada: la mejor acción puede cambiar según los casos o los valores del paciente o de la sociedad
2 B	No claro	ECAs con limitaciones importantes	Recomendación débil; otras alternativas pueden ser mejores para algunos pacientes en algunos casos
2 C	No claro	Estudios de observación	Recomendación muy débil; otras opciones pueden ser igualmente razonables

EAC: Ensayo clínico con asignación aleatoria

Tabla 6. Niveles de evidencia de acuerdo a las recomendaciones del centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento/etiología	Pronóstico	Diagnóstico
A	1a	RS (con homogeneidad) de EAC	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes prospectivos o GPC validadas	RS (con homogeneidad) de estudios de nivel 1 o GPC validadas
	1b	EAC con IC estrechos	Cohortes con seguimiento $\geq 80\%$	Comparación independiente y ciega de un espectro apropiado de pacientes
B	2a	RS (con homogeneidad) de cohortes	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de nivel ≥ 2
	2b	Estudio de cohortes o EAC de baja calidad (tamaño muestral pequeño)	Estudios de cohortes retrospectivos o GPC no validadas	- Ausencia de comparación objetiva - Espectro limitado de pacientes o pacientes no consecutivos
	3a	RS (con homogeneidad) de estudios de casos y controles		GPC no validadas
	3b	Estudios de casos y controles		No realización de la prueba de referencia a todos los sujetos, respetando la independencia, la ceguera y el apropiado espectro de pacientes
C	4	Serie de casos	Serie de casos	
D	5	Opinión de expertos	Opinión de expertos	Opinión de expertos

*Levels of Evidence and Grades of Recommendations Evidence-Based Medicine Centre (Oxford).

Modificada de: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Guías de práctica clínica de la SEIOMM⁷³

GPC: Guía de práctica clínica • RS: Revisión sistemática
EAC: Ensayo clínico con asignación aleatoria

Durante dos años se ha elaborado el contenido de la presente guía en las siguientes etapas:

- a) Reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas clínicas relevantes (**Tabla 1**).
- b) Creación de un equipo de revisión sistemática, formado por un experto en metabolismo mineral óseo y dos becarios encargados de la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes que fueron publicados en castellano e inglés desde enero de 1980 hasta julio de 2006.
- c) La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine del National Institutes of Health* (USA), que pueden obtenerse en la página web <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>. El MeSH constituye un vocabulario aceptado por la comunidad científica para indexar los artículos de las bases de datos Medline y PubMed. Con el MeSH se normaliza la manera de obtener información de aquellos conceptos que pueden ser escritos de diferentes maneras. Para efectuar la búsqueda sobre osteoporosis esteroidea, utilizamos los términos aceptados por el MeSH para todos estos conceptos, los cuales se muestran en la **tabla 7**. Con estos términos, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Medline Plus, Biblioteca Cochrane, Up to Date y OVID. Se hicieron las oportunas intersecciones mediante las combinaciones “and” y “or” de las palabras clave. Así mismo, se efectuó una búsqueda

da ascendente a partir de guías de práctica clínica previamente publicadas sobre el tema (**20-26**) y artículos sugeridos por el grupo de expertos.

- d) Se han incluido los artículos con el mejor nivel de evidencia disponible para cada pregunta planteada. Los trabajos fueron clasificados y puntuados por dos evaluadores independientes en base a los criterios anteriormente descritos (**73-78**). En caso de desacuerdo, se sometió a la decisión del Comité de Expertos.
- e) Posteriormente, según los resultados obtenidos de la búsqueda y clasificación de las evidencias disponibles, se efectuó la redacción de un borrador de la guía por un grupo de expertos clínicos para responder a las preguntas previamente formuladas y consensuar las recomendaciones teniendo en cuenta las repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En caso de discordancia, se formuló la opinión de la mayoría, dejando constancia de la ausencia de unanimidad.
- f) El borrador se sometió a debate público en un foro abierto a todos los miembros de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y otros especialistas. En el proceso de debate han intervenido, además de los internistas, representantes de la entidad que agrupa a los pacientes de osteoporosis, la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO), los cuales han realizado las aportaciones al documento que han considerado oportunas.

Tabla 7. Términos de búsqueda empleados.

ESTEROIDES	Colles' fracture	DIAGNÓSTICO
Deflazacort	Cortical bone	Densitometry
Dezacor	Distal forearm fracture	Diagnosis
Glucocorticoid-induced	Forearm fracture	Dual X-ray absorptiometry
Glucocorticoids	Fractures	DXA
Prednisolone	Fragility Fractures	Morphometry
Prednisone	Hip fracture	pQCT
Steroids	Histomorphometry	QCT
	Humerus fracture	Radiography
HUESO	Non-vertebral fractures	Vertebral deformity
Osteoblasts	Osteoclasts	X-ray
Bone markers	Osteopenia	Bone densitometry
Bone mineral	Osteoporosis	Single absorptiometry
Bone remodelling	Trabecular bone	ESTUDIOS
Cancellous bone	Vertebral fracture	Consensus

La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine del National Institutes of Health* (USA). Pueden obtenerse en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

Controlled	25 Vitamin D	Ibandronate
Document	Alendronate	Management
Guidelines	Anabolic	Pamidronate
Meta-analysis	Aminobisphosphonates	Parathyroid hormone
Official	Antiresortive	Prevention
Original	Bisphosphonates	PTH
Outcome	Calcifediol	Raloxifen
Position paper	Calciferol	Risedronate
Randomized	Calcitonin	Salcatonin
Recommendations	Calcitriol	Selective estrogen receptor modulator
Review	Calcium	SERM
Society	Cholecalciferol	Strontium Ranelate
Trials	Clodronate	Teriparatide
Workshop	Estrogen	Therapy
TRATAMIENTO	Etidronate	Treatment
1,25 Vitamin D	Exercise	Vitamin D
1-34 PTH	Hormonal replacement therapy	Zoledronate
1-84 PTH	HRT	Zoledronic acid

- g) Se han aceptado artículos considerados relevantes publicados en los meses posteriores hasta el cierre del debate público sobre el borrador.
- h) La difusión de la guía incluye su publicación en una revista indexada y con revisor por pares. Se dispondrá de una versión electrónica en la página web de la Sociedad Española de Medicina Interna.
- i) También se solicitará su valoración por parte del Consorcio AGREE (79).

RESULTADOS. FÁRMACOS

- Alendronato (ALN) (Tabla 8)

Saag y cols. (80) realizaron un estudio en 477 pacientes que tomaban GC, a los que se les administró aleatoriamente ALN a dosis de 5 mg ó 10 mg, o placebo. A otros 83 pacientes, procedentes de distintos centros, se les administró ALN a dosis de 2.5 mg/día. A todos los grupos se les añadió un suplemento de calcio (800-1.000 mg) y vitamina D (250-500 UI). Tras un seguimiento de 48 semanas, se observó un incremento en la DMO de columna lumbar en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg y 10 mg con respecto al placebo (2.1% y 2.9%, respectivamente), mientras que el grupo de los que tomaron 2.5 mg obtuvo un ligero aumento que no alcanzó significación estadística. Los aumentos en la DMO del cuello femoral fueron del orden del 1% en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg y 10 mg con respecto al placebo (1.2% y 1.0% respectivamente), no apreciándose de nuevo significación estadística en el grupo de 2.5 mg. No se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, en ninguno de los grupos tratados con ALN. **Nivel de evidencia 1b**

El estudio se prolongó durante otro año (81) con 208 pacientes, que fueron los que completaron el estudio anterior y continuaban el tratamiento corticoideo. Los pacientes que recibían 2.5 mg pasaron de forma ciega a tomar 10 mg de ALN, y se mantuvieron los grupos de placebo,

Tabla 8. Alendronato (ALN). Fracturas

Primer autor ^{cita} año	N Total (Condición médica)	Sexo (Edad:rango) Dosis inicial GC	GC meses	Seguimiento (meses)	Tratamiento por grupos	% cambio DMO lumbar	% cambio DMO cuello	% cambio DMO trocánter	% FV	% FNV
Saag ⁸⁰ 1998	477 + 83 (asignados a ALN 2.5 mg)	♂:♀ (17-83) > 7.5 mg	< 4 (34%) 4- 12 (21%) 12 (45%)	12	Calcio 800-1.000 mg + Vit D 250-500 UI	- 0.4	-1.2	-0.7	3.7	4.4
					ALN 2.5 mg + Calcio 800- 1.000 mg + Vit D 250-500 UI	0.7	NA	NA	NA	NA
					ALN 5 mg + Calcio 800- 1.000 mg + Vit D 250-500 UI	2.1	1.2	1.1	2.3≈	4.4≈
					ALN 10 mg + Calcio 800- 1.000 mg + Vit D 250-500 UI	2.9	1.0	2.7	2.3≈	4.4≈
Adachi ⁸¹ 2001	208	♂:♀ (17-83) > 7.5 mg	< 4 (32%) 4-12 (21%) 12 (47%)	24	Calcio 800-1.000 mg + Vit D 250-500 UI	-0.77	-2.93	-1.21	6.8	9.8
					ALN 5 mg + Calcio 800- 1.000 mg + Vit D 250-500 UI	2.84*	0.11*	2.16*	0.7*	5.4≈
					ALN 10 mg + Calcio 800-1.000 mg + Vit D 250-500 UI	3.85*	0.61*	3.91*	0.7*	5.4≈
					ALN 2.5/10 mg + Calcio 800-1.000 mg + Vit D 250-500 UI	3.69*	- 0.43*	1.73*	0.7*	5.4≈

GC: Glucocorticoides • FV: Fractura vertebral • FNV: Fractura no vertebral

NA: No indicado • * $p \leq 0.05$ • ≈ $p < 0.05$ (versus placebo)

ALN 5 mg y ALN 10 mg (calcio y vitamina D a las mismas dosis). Se obtuvo un incremento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar de todos los grupos que tomaron ALN (2.77%, 3.85% y 3.69%, respectivamente, en los grupos que recibieron 5 mg, 10 mg y en los que pasaron de 2.5 a 10 mg de ALN), mientras que el grupo que recibió sólo calcio y vitamina D disminuyó un 0.8%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Se observó una reducción también significativa en la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo unificado de tratamientos con ALN con respecto al grupo placebo (0.7% versus 6.8%; $p = 0.026$), pero no en la incidencia de fracturas no vertebrales. **Nivel de evidencia 1b**

- **Risedronato (RIS) (Tabla 9)**

Eastell y cols. (82) realizaron un estudio en 120 mujeres afectas de artritis reumatoide que seguían tratamiento con GC, como mínimo 2.5 mg diarios durante al menos 6 meses, administrando RIS de dos maneras: o bien dosis de 2.5 mg diarios, o bien 15 mg de forma cíclica (15 mg diarios durante 2 semanas seguidas de placebo durante 10 semanas). El estudio se prolongó durante 3 años, recibiendo al final la misma cantidad de RIS ambos grupos. A las 97 semanas, en las pacientes que recibieron 2.5 mg diarios de RIS, la DMO aumentó en la columna lumbar un 1.4%, y en el cuello femoral descendió un 1.0%, mientras que en el grupo que recibió placebo el descenso en la DMO fue estadísticamente mayor (-1.6% en la columna lumbar y -3.6% en el cuello femoral). No

se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de ambos grupos que recibieron RIS. Respecto a la incidencia de fracturas vertebrales, que se recogieron como efectos adversos, en el grupo placebo se produjeron nuevas fracturas vertebrales en 3 de los 33 pacientes, en el grupo que recibió 2.5 mg/día de RIS se observaron en 7 de los 31 pacientes, y en el grupo que recibió 15 mg de RIS cíclico se produjeron en 2 de los 30 pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. **Nivel de evidencia 1b**

En un estudio cooperativo multicéntrico, Cohen y cols. (83) incluyeron a 224 varones y mujeres que comenzaban tratamiento corticoideo prolongado, realizando el seguimiento durante un año. En este primer estudio de prevención, se observó que los pacientes que tomaban 5 mg diarios de RIS mostraron un incremento estadísticamente significativo de DMO tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral y en el trocánter ($p < 0.001$), y una tendencia a la reducción de fracturas vertebrales incidentes (éstas se observaron en el 5.7% de los pacientes que recibieron RIS 5 mg frente al 17.3% en el grupo que tomó placebo, $p = 0.072$). **Nivel de evidencia 1b**

Los datos de este estudio se unieron a los de otro realizado con la misma metodología, pero dirigido al tratamiento, en donde Reid y cols. (84) estudiaron a 290 pacientes de ambos sexos que venían recibiendo al menos 7.5 mg diarios de prednisona durante 6 meses. El seguimiento se prolongó durante un año, observándose un incremento en la

Tabla 9. Risedronato (RIS). Fracturas

Primer autor ^{cita} año	N Total (Condición médica)	Sexo (Edad:rango) Dosis inicial GC	GC meses	Seguimiento (meses)	Tratamiento por grupos	% cambio DMO lumbar	% cambio DMO cuello	% cambio DMO trocánter	% FV	% FNV
Eastell ⁸² 2000	120 (artritis reumatoide)	♀ (PM) > 2.5 mg	> 6	97 semanas	Placebo	-1.6	-3.6	-4.0	9	NA
					RIS 2.5 mg	1.4 [∅]	-1.0	-0.4 []]	22.6	NA
					RIS 15 mg cíclico (2/12 semanas)	- 0.05	0.9	1.3	6.6	NA
Cohen ⁸³ 1999	224	♂:♀ (18-85) > 7.5 mg	< 3	12	Placebo + Calcio 500 mg	- 2.8	-3.1	-3.1	17.3	5.2
					RIS 2.5 mg + Calcio 500 mg	- 0.1	- 0.4	- 0.2	11.1	4
					RIS 5 mg + Calcio 500 mg	0.6*	0.8*	1.4*	5.7	3.9
Reid ⁸⁴ 2000	290	♂:♀ (18-85) > 7.5 mg	> 6	12	Placebo + 1.000 mg + Vit D 400 UI	0.4	-0.3	1.0	15	6
					RIS 2.5 mg + Calcio 1.000 mg + Vit D 400 UI	1.9	-0.2	0.1	5 [#]	9
					RIS 5 mg + Calcio 1.000 mg + Vit D 400 UI	2.9	1.8	2.4	5 [#]	8
Wallach ⁸⁵ 2000	518 228 (N. América) 290 (Europa)	♂:♀ (18-85) > 7.5 mg	2 grupos <3 (N. América) >6 (Europa)	12	Placebo + Calcio 500- 1.000 mg + Vit D 400 UI	-1.0	-1.5	-0.8	16	6
					RIS 2.5 mg + Calcio 500- 1.000 mg + Vit D 400 UI	1.3	-0.3	-0.01	7	7
					RIS 5 mg + Calcio 500- 1.000 mg + Vit D 400 UI	1.9*	1.3*	2.0*	5*	6

Tabla 9. Risedronato (RIS). Fracturas. (Continuación)

Primer autor ^{cita} año	N Total (Condición médica)	Sexo (Edad:rango) Dosis inicial GC	GC meses	Seguimiento (meses)	Tratamiento por grupos	% cambio DMO lumbar	% cambio DMO cuello	% cambio DMO trocánter	% FV	% FNV
Reid ⁸⁶ 2001	184 Prevención 77	♂ (18-85) >7.5 mg	< 3	12	Placebo + Calcio 500 mg	-3.4	-3.3	-3.4	24	NA
					RIS 2.5 mg + Calcio 500 mg	NA	NA	NA	0	NA
					RIS 5 mg + Calcio 500 mg	NA	NA	NA	9	NA
Reid ⁸⁶ 2001	184 Tratamiento 107	♂ (18-85) >7.5 mg	> 6	12	Placebo + Calcio 1.000 mg + Vit D 400 UI	NA	NA	NA	NA	NA
					RIS 2.5 mg + Calcio 1.000 mg + Vit D 400 UI	NA	NA	NA	NA	NA
					RIS 5 mg + Calcio 1.000 mg + Vit D 400 UI	4.8	2.1	2.6	NA	NA

GC: Glucocorticoides • FV: Fractura vertebral
FNV: Fractura no vertebral • NA: No indicado

∂ p= 0.009 • ∫ p= 0.02 • * p < 0.001 • # p < 0.05 (versus placebo)

DMO tanto en la columna lumbar (2.9%) como en el cuello femoral (1.8%) y en el trocánter (2.4%), así como una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales.

Nivel de evidencia 1b.

Aunque no estaba inicialmente programado, los investigadores de ambos estudios decidieron unir sus datos con el objeto de obtener un tamaño muestral que les permitiera alcanzar potencia estadística para constatar la reducción en la incidencia de fracturas. Esto condujo a la publicación de un tercer estudio (85) con una población de 518 hombres y mujeres que recibieron bien placebo, bien RIS (en dos grupos: a dosis de 2.5 mg y 5 mg diarios, respectivamente), junto con un suplemento de 500-1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. En el conjunto de la población, se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO tanto en la columna lumbar ($1.9 \pm 0.38\%$), como en el cuello femoral ($1.3 \pm 0.40\%$) y el trocánter ($2.0 \pm 0.37\%$). En el grupo que tomó 5 mg diarios de RIS, la diferencia con respecto al grupo placebo a los 12 meses fue del 2.9% en la columna lumbar ($p < 0.001$), y del 2.8% tanto en el cuello femoral como en el trocánter, siendo $p < 0.001$ en ambos casos. Con 2.5 mg diarios de RIS, el aumento fue estadísticamente significativo sólo en la columna lumbar ($1.3 \pm 0.41\%$, $p < 0.001$). Se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral, tanto en el grupo que recibió 2.5 mg diarios de RIS como en el que recibió 5 mg diarios, ya que al cabo de un año de seguimiento, aparecieron nuevas fracturas vertebrales en el 16% de los pacientes que tomaron placebo, en el 7% del grupo de 2.5 mg diarios de

RIS, y del 5% en el grupo de 5 mg diarios de RIS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales entre ninguno de los grupos. Nivel de evidencia 1b

En un subgrupo de 184 varones del estudio anterior, Reid y cols. (86) demostraron un incremento en la DMO con el RIS a dosis de 5 mg/día del 4.8% en la columna lumbar, del 2.1% en el cuello femoral y del 2.6% en el trocánter, comparados con los valores basales, en el subgrupo de tratamiento (corticoides durante más de 6 meses). Al considerar en general al grupo de los tratados con RIS frente a los no tratados, observaron una reducción del riesgo de fractura vertebral del 82.4% (IC 95%, 36.6-95.1%) al cabo de un año de seguimiento ($p = 0.008$).

- Pamidronato

Disponemos de dos trabajos realizados con pamidronato en OIC, con tamaño muestral reducido, aleatorizados, sin control con grupo placebo (87,88). En el primero, al cabo de un año, observaron que la DMO había aumentado en la columna lumbar un 3.6% y un 2.2% en el cuello femoral, ambos de manera estadísticamente significativa. En el segundo, los cambios fueron del 1.7% (administrado el pamidronato en una única infusión) y del 2.3% (cada 3 meses) en columna lumbar (en ambos, $p < 0.001$), y del 1.2% en cuello femoral ($p = 0.008$) con ambas formas de administración. En estos estudios no se evaluaron las fracturas. Nivel de evidencia 2b

- **Etidronato (Tabla 10)**

Adachi y cols. (89) efectuaron un estudio en 141 hombres y mujeres que habían iniciado recientemente tratamiento esteroideo, administrándoles aleatoriamente y de forma cíclica, durante 14 días a un grupo etidronato (400 mg diario), y a otro grupo, placebo; y durante los 76 días siguientes, a ambos grupos se les trató con 500 mg/día de calcio. Al cabo de un año, se observó un incremento de la DMO en el grupo que recibió etidronato, tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral y en el trocánter (0.61%, 0.19% y 1.46%, respectivamente). En cambio, en el grupo control descendió la DMO (-3.23% en columna lumbar, -1.67% en el cuello femoral y -2.74% en el trocánter). Las diferencias entre los grupos, tratados y control, fueron estadísticamente significativas en columna y trocánter ($p = 0.02$), pero no en cuello femoral ($p = 0.63$). En el conjunto de enfermos varones y mujeres premenopáusicas no hubo disminución significativa de fracturas vertebrales. En las mujeres postmenopáusicas se observó una reducción del 85%. **Nivel de evidencia 1b**

En otro estudio efectuado en 102 pacientes de ambos sexos afectados de enfermedades reumáticas, que habían recibido más de 7.5 mg/día de prednisona durante un mínimo de 90 días y que iban a continuar con este tratamiento, Sato y cols. (90) obtuvieron un incremento en la DMO de la columna lumbar en hombres y en mujeres pre y postmenopáusicas que tomaron etidronato a dosis de 200 mg/día durante 14 días cada 3 meses, siendo

este aumento más importante en las mujeres postmenopáusicas (10.1%). Todos los pacientes recibieron 3 g de calcio y 0.75 μg de α -calcidiol diariamente. Aunque se obtuvo una reducción en el riesgo de presentación de nuevas fracturas vertebrales a las 144 semanas (20.5 meses), la tasa de abandonos durante el seguimiento fue muy importante, quedando el tamaño muestral notablemente reducido. **Nivel de evidencia 2b**

Roux y cols. (91) realizaron un estudio cooperativo multicéntrico, a doble ciego, en el cual participaron 117 pacientes de ambos sexos, que fueron aleatoriamente asignados a un grupo tratado con placebo o a otro con etidronato cíclico. A todos se le administró calcio (500 mg/día) durante el periodo de descanso, y se les permitió tomar vitamina D hasta 1.000 UI/día; el etidronato se administró a la dosis habitual de 400 mg/día durante 14 días, seguidos de 76 días de descanso. El objetivo principal era estudiar los cambios en la DMO de la columna lumbar. Los autores observaron un incremento estadísticamente significativo de la DMO en la columna lumbar en el grupo tratado con etidronato frente al placebo (0.3% vs -2.79%, $p < 0.004$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las fracturas. **Nivel de evidencia 2b**

Geusen y cols. (92) efectuaron un estudio cooperativo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en 37 mujeres postmenopáusicas, que fueron asignadas a placebo o a 400 mg diarios de etidronato durante 14 días seguidos de 77 días de descanso, durante el cual todas recibieron 500 mg de calcio

Tabla 10. Etidronato. Fracturas

Primer autor ^{cita} año	N Total (Condición médica)	Sexo (Edad:rango) Dosis inicial GC	GC meses	Seguimiento (meses)	Tratamiento por grupos	% cambio DMO lumbar	% cambio DMO cuello	% cambio DMO trocánter	% FV	% FNV
Adachi ⁸⁹ 1997	141 (Enfermedades reumáticas)	♂:♀ (19-87) 7.5 mg/día prednisona, de inicio reciente	Al menos 3 meses	12	Placebo n= 74 (14 días) 74 días descanso + Calcio Varones Premenopáusicas Postmenopáusicas	- 2.6 - 4.5 - 3.3	- 2.2 - 3.0 - 0.9	- 1.92 - 5.98 - 2.54	3/25 0/8 7/32	NA NA NA
					Etidronato cíclico n= 67 400 mg 14 días 74 días descanso + Calcio Varones Premenopáusicas Postmenopáusicas	- 0.12 NS - 0.10* + 1.23**	- 0.49 NS - 1.63 NS + 1.03 NS	+ 0.69 NS - 0.85 NS + 2.48***	4/19 0/7 1/31	NA NA NA
Sato ⁹⁰ 2003	102	♂:♀ (21-73) 7.5 mg/día prednisona, de inicio reciente	Al menos 3 meses	36	Control n= 51 3 g Calcio + 0.75 µg α-calcidol diarios Varones Premenopáusicas Postmenopáusicas	NA - 0.2 + 1.4	NA NA NA	NA NA NA	0/5 0/18 2/8	NA NA NA
					Etidronato cíclico n= 51 200 mg 14 días cada 90 días 3 g Calcio + 0.75 µg α-calcidol diarios Varones Premenopáusicas Postmenopáusicas	NA + 3.8 ‡ + 10.1 †	NA NA NA	NA NA NA	0/3 0/20 0/7	NA NA NA

Tabla 10. Etidronato. Fracturas. (Continuación)

Primer autor ^{cita} año	N Total (Condición médica)	Sexo (Edad:rango) Dosis inicial GC	GC meses	Seguimient o (meses)	Tratamiento por grupos	% cambio DMO lumbar	% cambio DMO cuello	% cambio DMO trocánter	% FV	% FNV
Roux ⁹¹ 1998	117 (Enfermedades reumáticas, asma y EPOC)	♂: ♀ (NA. Edad media 58.5 ♂ y 58.9 ♀) 7.5 mg/día prednisona, de inicio reciente	Al menos 3 meses	12	Placebo n= 58 (14 días) 76 días descanso + Calcio 500 mg/día y Vit D a.l.¥	- 2.79	- 2.59	- 1.65	7 ∞	
					Etidronato cíclico n= 59 400 mg 14 días 76 días descanso + Calcio 500 mg/día y Vit D a.l.¥	+ 0.30∂	- 1.28 NS	- 1.35 NS	9 ∞	
Geusens ⁹² 1998	37 (Enfermedades reumáticas)	♀ (NA. Edad media 64 años) 5-20 mg/día prednisona, de inicio reciente	Al menos 3 meses	24	Placebo n= 19 (14 días) 77 días descanso + Calcio 500 mg/día	- 2.4	- 2.4	0.5	NS	NS
					Etidronato cíclico n= 18 400 mg 14 días 77 días descanso + Calcio 500 mg/día	+ 4.9]	+ 3.6 NS	9	NS	NS§

*p = 0.02 • **p = 0.001 • ***p < 0.001 •] p < 0.05 • † p < 0.005 • ‡ p < 0.01
• ∂ p < 0.004 • ¥ Se les permitió tomar hasta 1.000 UI de Vitamina D, sin
prescribirsela • ∞ Recogen las fracturas aparecidas, pero no efectúan cálculos
• § Describen las fracturas aparecidas, pero sin significación esta-
dística

FV: Fractura vertebral • FNV: Fractura no vertebral • NA: No indicado
NS: No significativo

al día. Los autores encontraron al cabo de 2 años que existía sólo un incremento estadísticamente significativo de la DMO en la columna lumbar en el grupo de los tratados con etidronato frente al de placebo (4.9% vs -2.4%, $p = 0.003$). No obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nuevas fracturas. **Nivel de evidencia 2b**

- **Ibandronato**

Ringe y cols. publicaron un estudio abierto, efectuado en 115 pacientes de ambos sexos a los que se les administró de manera no aleatorizada o ibandronato a dosis de 2 mg i.v. cada 3 meses o α -calcidiol a dosis de 1 μ g/día. Todos recibieron 500 mg/día de calcio. Es un estudio a 3 años, cuyos resultados intermedios se publicaron a los dos años (93). Se observó un aumento de la DMO significativo en el grupo de ibandronato frente al tratado con α -calcidiol a nivel de columna lumbar (2.2 ± 3.1 vs $11.9 \pm 7.4\%$; $p < 0.001$), cadera (cuello femoral: 1.3 ± 1.8 vs $4.7 \pm 4.0\%$; $p < 0.001$), y de la DMO medida en el calcáneo (7.6 ± 3.8 vs $15.5 \pm 10.7\%$; $p < 0.0001$). A los tres años, se observó una reducción del riesgo de fracturas vertebrales estadísticamente significativa ($p = 0.043$) del 62.3% (94). **Nivel de evidencia 3b.**

- **Zoledronato y Neridronato**

No hemos encontrado estudios publicados que permitan recomendar la utilización del zoledronato y/o neridronato en la prevención y/o tratamiento de la OIC.

- **Clodronato**

Frediani y cols. (95), efectuaron un estudio aleatorizado, prospectivo y comparativo en 163 mujeres con artritis reumatoide o artritis psoriásica en tratamiento con corticoides y diagnosticadas de osteoporosis. La duración del estudio fue de 4 años; al cabo de este tiempo, la DMO y la rigidez (*stiffness*) no se modificaron en el grupo tratado con clodronato, pero descendieron significativamente en el grupo control.

Las diferencias entre grupos fueron del 8.78% en columna lumbar, 7.31% en cuello femoral y 9.38% en la rigidez de calcáneo ($p < 0.01$). El riesgo relativo de fractura vertebral morfométrica evaluada por DXA (15% de reducción) fue de 0.63 (IC 95%, 0.35-0.98). **Nivel de evidencia 2b**

- **Raloxifeno**

No hemos encontrado estudios publicados que permitan recomendar la utilización del raloxifeno en la prevención y/o tratamiento de la OIC.

- **Ranelato de estroncio**

No hemos encontrado estudios publicados que permitan recomendar la utilización del ranelato de estroncio en la prevención y/o tratamiento de la OIC.

- [Hormona paratiroidea \(PTH\)](#)

Hasta el momento, sólo se han publicado estudios sobre la fracción 1-34 de la PTH. Lane y cols. (96,97) realizaron un estudio en 49 mujeres postmenopáusicas, afectas de enfermedades inflamatorias crónicas con tratamiento corticoideo (prednisona 5-20 mg/día o equivalente durante más de un año) y osteoporosis densitométrica, y que fueron asignadas de manera aleatorizada a un grupo control o a un grupo que recibió tratamiento con PTH 1-34 durante 1 año. Todas las mujeres recibían THS. Al año de tratamiento con PTH, la DMO en la columna lumbar, estimada por QCT, aumentó un 35% vs 1.7% ($p < 0.001$) en el grupo control, y por DXA, un 11% vs 0% ($p < 0.001$). Asimismo, obtuvieron un incremento en el área vertebral transversal de un 48% ($p < 0.001$), mientras que el grupo control no mostró cambios (98). Sin embargo, los cambios en la DMO en la cadera y antebrazo no fueron estadísticamente significativos. El estudio se prolongó durante 1 año más (99), tras suspenderse el tratamiento con PTH, observándose que la DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral continuó aumentando, lo que no ocurrió en las pacientes que recibieron sólo THS. En el grupo tratado con PTH no hubo ninguna fractura, y en el grupo control se produjo una única fractura. **Nivel de evidencia 2b**

- [Fluoruro sódico](#)

Un estudio observacional en una serie de 10 casos describió incrementos variables en la DMO en un segui-

miento de hasta 24 meses a dosis de 20-30 mg al día de fluoruro sódico (100). **Nivel de evidencia 4**

En otro estudio efectuado en 47 pacientes, comparativo, aleatorizado, a doble ciego, de etidronato más placebo frente a etidronato más fluoruro sódico, la diferencia de DMO entre los grupos fue significativa en columna lumbar, 8.9% (IC 95%, 1.9-16.0%, $p < 0.01$), pero no en cadera. No hubo diferencias en la incidencia de fracturas (101). **Nivel de evidencia 2b**

- [Tratamiento hormonal sustitutivo \(THS\)](#)

No disponemos de estudios que demuestren la reducción del riesgo de fractura en las pacientes afectas de osteoporosis inducida por esteroides tratadas con THS. Se han publicado dos estudios, con escaso número de pacientes y con seguimientos cortos (102,103), en los que se estudió la DMO. En ambos se observó efectividad de la THS para prevenir la pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas con tratamiento corticoideo, si bien, dadas las características de los mismos, no podemos considerarlo concluyentes.

- [Calcitonina](#)

En un metanálisis de la biblioteca Cochrane (104) se concluyó que la calcitonina previene la pérdida ósea lumbar durante los primeros doce meses. No hubo evidencia de eficacia en cuello femoral ni en prevención de

fracturas. No se han encontrado publicaciones posteriores a este metanálisis.

- **Metabolitos de la vitamina D**

En un metanálisis publicado por la biblioteca Cochrane **(105)**, se sugiere que el tratamiento con calcio y vitamina D en pacientes que están recibiendo terapia con GC es más eficaz para retardar la pérdida ósea lumbar y del antebrazo que el placebo o calcio, aunque no en cuello femoral. No se concluyó eficacia antifracturaria.

- **Revisiones y valoraciones de conjunto**

La Biblioteca Cochrane **(106)** ha publicado un metanálisis sobre los bifosfonatos para el tratamiento de la OIC cuya última revisión se realizó en 1998, en el que concluían que los bifosfonatos son efectivos en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea inducida por corticoides en la columna lumbar y cuello femoral. Los autores consideraron todos los bifosfonatos como una clase farmacológica homogénea.

Otros dos metanálisis de la biblioteca Cochrane sobre calcitonina y calcio más vitamina D, han sido citados en los apartados correspondientes **(104,105)**.

En un análisis de metarregresión comparando diferentes tratamientos (vitamina D, bifosfonatos, calcitonina y flúor), Amin y cols. **(107)** concluyen que los bifosfonatos son los más eficaces para el incremento de DMO en columna lumbar.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

1. Diagnóstico

1.a. Evaluación clínica

La buena praxis clínica establece la necesidad de efectuar una historia clínica y una exploración física detalladas en todos los pacientes **(108)**, que se debe también aplicar al campo del metabolismo mineral óseo en general y de la osteoporosis en particular.

La historia clínica y la exploración física pueden mostrarnos datos sobre la enfermedad de base que motivó la indicación terapéutica de GC, así como datos clínicos relacionados con la administración crónica de los GC si éstos ya se hubieran indicado (cara de luna llena, acné, obesidad, hipertensión arterial, cataratas, debilidad muscular, etc.) **(109)**. Finalmente, también pueden obtenerse datos clínicos relacionados con la presencia de fracturas vertebrales: cifosis, disminución del cociente talla/envergadura, etc. **(110)**.

Asimismo, debe interrogarse al paciente sobre los estilos de vida relacionados con la osteoporosis: ingestión habitual de calcio, actividad física, exposición al sol, toma de fármacos con capacidad para afectar al hueso, historia ginecológica, hábitos tóxicos como el tabaco y el abuso de alcohol, historia de fracturas familiares y personales previas y, finalmente, una historia sobre caídas recientes y sus circunstancias **(111)**.

1.b. Dosis de glucocorticoides y riesgo de fractura

La dosis de GC constituye el factor de riesgo más importante para las fracturas en la OIC. Se han descrito incrementos de riesgo de fracturas vertebrales a partir de 2.5 mg de prednisona al día o equivalente. Hay un gradiente de riesgo-dosis con valores en torno a 2-3, para dosis de entre 2.5 y 7.5 mg/día, y superiores a 3 para dosis superiores (7-9). El riesgo de fracturas no vertebrales aumenta a partir de 7.5 mg/día, y lo hace exponencialmente con dosis de 20 mg/día de prednisona o equivalente (7-9). El riesgo de fractura ya comienza a aumentar a los 3 meses de iniciarse el tratamiento con corticoides y aunque disminuye tras la suspensión del mismo, no vuelve al nivel basal, independientemente de la dosis acumulada.

1.c. Densitometría

La absorciometría radiológica dual (DXA) constituye el patrón oro para evaluar la DMO (112). Basándose en estudios epidemiológicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó sus criterios para el diagnóstico densitométrico de la Osteoporosis. Se aceptó como osteoporosis un valor inferior a -2.5 desviaciones típicas del pico de masa ósea, punto de corte que se calculó de acuerdo con la prevalencia de fracturas en la población de mujeres postmenopáusicas de raza blanca (113). Sin embargo, no existe un criterio similar que pueda ser aplicado a los pacientes tratados con glucocorticoides.

En las mujeres postmenopáusicas, el descenso de una desviación típica del valor medio de la DMO (lo que equivale a un 12% aproximadamente) duplica el riesgo de fractura (114). Esta relación puede ser diferente en los pacientes tratados con GC, ya que los mismos parecen sufrir fracturas con valores de DMO más altos que en la osteoporosis postmenopáusica (115,116). Así, en un estudio efectuado en mujeres postmenopáusicas, Luengo y cols. (115) midieron la DMO en la columna lumbar de 32 pacientes tratadas con GC y 55 sin GC, y a pesar de tener valores de DMO más elevados en la columna lumbar (0.946 g/cm² vs 0.830 g/cm²), las pacientes que recibieron GC tenían mayor prevalencia de fracturas (34% frente al 9%). En la misma línea, Peel y cols. (116) compararon la prevalencia de fracturas vertebrales en 76 mujeres reumáticas tratadas con GC con la obtenida en 347 controles de la misma edad. La *odds ratio* (OR) para las fracturas vertebrales en las pacientes tratadas con GC fue de 6.3 (IC 95%, 3.2-12.3) comparando con los controles. Sin embargo la DMO en la columna lumbar estaba tan solo disminuida 0.79 desviaciones típicas, comparando también con las controles. Para una OR de 6.3, el descenso esperado en la desviación típica sería de -2.5, lo que sugiere que existen factores no relacionados con la DMO que contribuyen al riesgo de fractura.

Estos estudios son transversales. El primer estudio longitudinal para estimar la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes que recibían GC fue el efectuado por Van Staa y cols. (117). En el mismo se comprobó que la incidencia de fractura era mayor para los pacientes que tomaban GC con

cualquier valor dado de DMO. Por ello, se ha sugerido utilizar valores más elevados de puntuación T, para comenzar el tratamiento preventivo en pacientes que van a tomar GC a largo plazo. Aunque no hay un consenso al respecto, varios autores sugieren elevar el umbral para comenzar a aplicar medidas farmacológicas preventivas a una puntuación T de entre -1 y -1.5 **(21,22,118,119)**.

Aunque en los estudios la mayor parte de pacientes han sido mujeres postmenopáusicas, en algunos se han incluido varones y mujeres premenopáusicas. En una revisión realizada por Roux y cols. **(120)** de 4 estudios aleatorizados efectuados con glucocorticoides, la incidencia de fracturas en las mujeres premenopáusicas tratadas con corticoides fue del 0% (estando su puntuación T entre -0.3 y -0.7) mientras que en los varones la incidencia de fracturas varió entre el 2-24% (estando su puntuación T entre -0.5 y -1.7). Por lo tanto, en varones en tratamiento con GC, el riesgo de fractura está incrementado y no así en las mujeres premenopáusicas, pero con los datos publicados no se puede establecer en que tramos de edad en los varones existe más riesgo de fractura, ni si dicho riesgo se modifica con la dosis acumulada o por la duración del tratamiento. En consecuencia, no es posible determinar la aplicabilidad general de los criterios de la OMS en la clasificación de las categorías diagnósticas sobre los varones que están en tratamiento con corticoides.

La densitometría ósea es también útil (grado de recomendación C en la guía de práctica clínica de la Sociedad

Británica) en la evaluación del impacto sobre el esqueleto de un tratamiento oral con corticoides, que debe seguirse tras un periodo superior a tres meses **(121)**. En este sentido, cabe destacar que la mayor parte de la pérdida de masa ósea se localiza en sectores con mayor riqueza de hueso trabecular, localizados en el esqueleto central. Las técnicas que realizan las mediciones en estas regiones son las más adecuadas.

El intervalo entre las mediciones de seguimiento, quedas supeditadas al error de reproducibilidad de los sistemas de medición y a la magnitud de las pérdidas. En situaciones de osteopenia-osteoporosis por otras causas, donde el ritmo y cuantía de las pérdidas óseas es manifiestamente menor, se considera un intervalo ≥ 2 años ya que hay que esperar que los cambios óseos superan al denominado cambio mínimo significativo de los equipos de medición DXA **(122)**.

1.d. Analítica general

En la OIC, las alteraciones analíticas que caben esperarse son las relacionadas con la enfermedad de base que motivó la administración de los GC.

1.e. Otras técnicas de determinación de la densidad mineral ósea. Ultrasonidos

En los últimos años se ha producido un importante desarrollo de la técnica ultrasonográfica (QUS) para

valorar el estado del esqueleto **(123,124)**. Estudios prospectivos han demostrado que las determinaciones ultrasonográficas son predictoras independientes para las fracturas por fragilidad en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica **(123,125,126)**.

Existen algunos estudios efectuados con QUS en OIC **(127-135)**. Todos ellos encuentran un descenso de los parámetros QUS en pacientes tratados con GC. No existe, sin embargo, un criterio unánime a la hora de establecer un punto de corte para iniciar la intervención terapéutica.

2. Prevención y tratamiento

2.a. ¿Cuándo comenzar el tratamiento?

Existe alguna evidencia de que la pérdida de masa ósea puede ser parcialmente reversible cuando el tratamiento con GC a bajas dosis es interrumpido después de un corto período de tiempo (20 semanas) **(136)**.

La prevención primaria está dirigida a evitar la pérdida de masa ósea que se produce rápidamente tras el inicio de la terapia esteroidea, e, idealmente, debería evitar la aparición de fracturas. La prevención secundaria se realiza en pacientes que llevan tiempo con tratamiento con GC y que ya han tenido pérdida de masa ósea y quizá incluso fracturas.

En la OIC debe aplicarse el dicho: “para tratarla, nunca es ni demasiado temprano ni demasiado tarde” **(21,137)**.

2.b. Medidas generales no farmacológicas

Deben, así mismo, considerarse las medidas no farmacológicas para la prevención de las fracturas **(21, 22,137)**, que son válidas tanto para la osteoporosis en general como para las osteoporosis secundarias, entre las que se encuentra la OIC.

Los pacientes que reciben GC deben tener una dieta rica en calcio y proteínas **(21)**, y realizar el ejercicio que le permita su enfermedad de base para mantener la masa ósea, ya que el tratamiento prolongado con GC tiende a afectar también al músculo, produciendo la denominada miopatía esteroidea **(138)**. Los GC deben prescribirse a la dosis más baja y durante el período más corto posible, ya que el riesgo de fractura aumenta con la administración diaria **(8)**, con la dosis acumulada y con la duración del tratamiento **(7-9,19,21,22,31,137,139)**.

Dado que la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas aumentan rápidamente tras el inicio del tratamiento con GC, la intervención terapéutica debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente, desde el inicio de la terapia esteroidea si se sospecha que el tratamiento con GC va a durar más de 3 meses.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR ESTEROIDES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

Las siguientes recomendaciones son de aplicación en aquellos pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo esteroides orales en la dosis y tiempo que constituyan riesgo de osteoporosis. Los pacientes que reciban corticoides inhalados, en enemas, transdérmicos, en infiltraciones locales y en bolos, deben ser evaluados individualmente al margen de esta guía.

• Historia clínica

En todo paciente debe realizarse una historia clínica completa y una exploración física detallada, incidiendo en lo siguiente:

- a. Otros factores de riesgo conocidos para la osteoporosis: antecedentes familiares de fracturas, fracturas personales previas, menopausia precoz, bajo peso, periodos amenorreicos, hábitos tóxicos y estilos de vida (actividad física, insolación...), ingesta de calcio, etc.
- b. Enfermedad de base: repercusión de la misma sobre el esqueleto, tiempo de duración y otras terapias recibidas.

- c. Tratamiento con corticoides: dosis diaria, dosis acumulada, tiempo estimado de tratamiento acumulado y/o futuro, y tipo de esteroide.
- d. Recoger manifestaciones clínicas derivadas de posibles fracturas vertebrales: disminución de talla, dolor de espalda, presencia de cifosis.

• Pruebas complementarias

- a. Análisis generales.
- b. Pruebas analíticas opcionales relacionadas con el metabolismo óseo: calciuria de 24 horas, PTH intacta, 25(OH) vitamina D, TSH. No hubo consenso respecto a los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.
- c. Radiología lateral de columna dorsal centrada en D-8 y columna lumbar centrada en L-2.
- d. Densitometría ósea por DXA.
- e. El comité no llegó a un acuerdo sobre la utilidad de otros medios de medición de masa ósea cuando no fuera posible la DXA.

- **Medidas generales**

- a. Dieta equilibrada, rica en calcio y pobre en sodio.
- b. Ejercicio físico regular de acuerdo con la capacidad funcional del paciente (caminar de 30 a 60 minutos diarios).
- c. Abstinencia de tabaco y moderación en el consumo de alcohol.
- d. Exposición solar moderada.
- e. Prevención de caídas en personas predispuestas.

- **Tratamiento farmacológico**

A quién tratar:

En mujeres postmenopáusicas:

1. En general, a pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día durante más de 3 meses.
2. En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1.5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 2.5 mg/día durante más de 3 meses.

En mujeres premenopáusicas o varones:

1. En general a pacientes que vayan a recibir o hayan recibido más de 7.5 mg/día durante más de 3 meses.
2. En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5 que vayan a recibir o hayan recibido más de 5 mg/día durante más de 3 meses.

A todos los pacientes con fracturas previas por fragilidad.

Con qué tratar:

En todos los casos deben administrarse suplementos de calcio (500-1.000 mg/día, en función de la dieta) y de vitamina D (800-1.000 UI/día).

Fármacos específicos:

1. *Antirresortivos*. El risedronato y el alendronato son los fármacos de elección. El primero es el que cuenta con mayor evidencia y está aprobado para esta indicación en España. Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, se debe estimar el aclaramiento de creatinina con la fórmula de Kokroft-Gault; cuando esté por debajo de 30 ml/mn, debe reducirse la dosis al 50% o duplicarse el intervalo entre dosis. No contamos en la actualidad con suficiente evidencia para recomendar otros fármacos antirresortivos.

2. **Osteoformadores.** El comité opina que la PTH 1-34 podría estar indicada en casos especialmente graves (múltiples fracturas o descensos extremos de DMO).

En la figura 1 se muestra un algoritmo terapéutico, recomendado por el comité.

- **Otros aspectos a considerar**

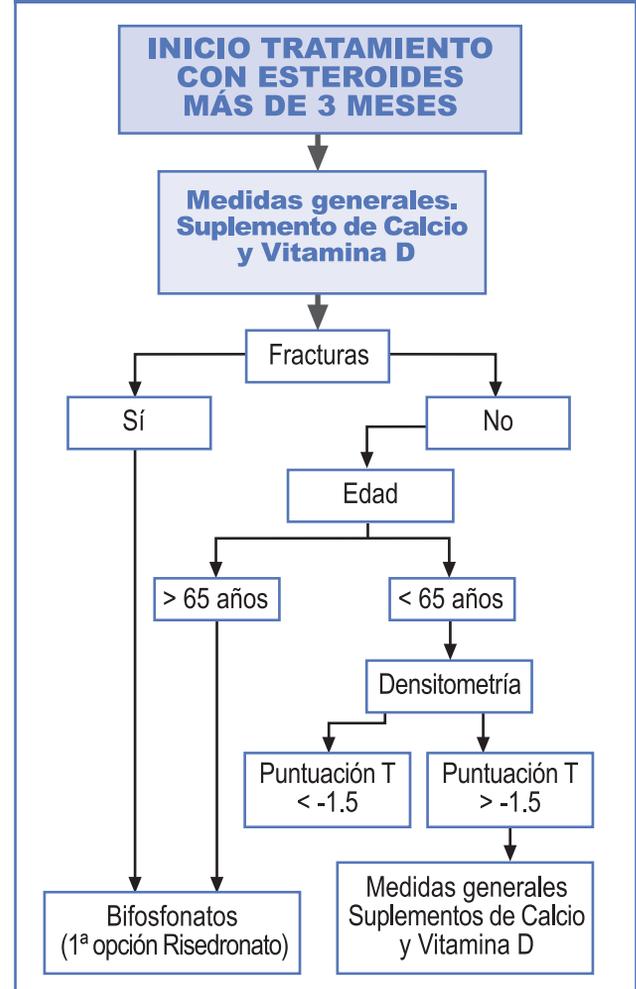
Duración del tratamiento. El tratamiento debe realizarse mientras se mantenga el tratamiento esteroideo.

Controles evolutivos:

1. Densitometría anual.
2. Es conveniente realizar una Rx lateral de columna dorsal y lumbar a todos los pacientes que lleven 3 años consecutivos con tratamiento esteroideo, y antes de este período de tiempo si existe una sospecha clínica razonable de presencia de fractura vertebral, como dolor de espalda de reciente inicio o pérdida de estatura.

Tiazidas. En caso de hipercalciuria y/o coexistencia de hipertensión arterial, puede considerarse el empleo de tiazidas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico



Anexo. Comité de Expertos Externo

Reumatología:

Daniel Roig Escofet, Luis Pérez Edo, Antonio Torrijos Eslava, Antonio Rosas Romero y Eduardo Girona Quesada

Nefrología:

Armando Torres Ramírez

Rehabilitación:

Andrés Peña Arrébola, Arturo Gómez García y Enrique de la Peña Naranjo

Geriatría:

Montaña Román García

Atención Primaria:

Cristina Carbonell Abella, Antonia Rodríguez Hernández y Tomás Higuera Linares

Endocrinología:

Esteban Jódar Gimeno, Manuel Muñoz Torres y José Manuel Quesada Gómez

Traumatología:

José Manuel García Castellano y Ricardo Navarro García

Densitometría:

Luis del Río Barquero, M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Laboratorio:

Concepción de la Piedra Gordo, Casimira Domínguez Cabrera, Elena Cebrero García y Adela Soria López

MIR (Médicos Internos Residentes):

Nery Sablón González, Holger Sterzik, Montaser Mohamad Tubío, Zenaida Santos Moyano, Fernando Acosta de Bilbao y José Manuel Muñoz de Unamuno

Metodología y Análisis estadístico:

Pedro Saavedra Santana

Asociación de Pacientes:

Fundación Hispana para la Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO)

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cushing H.** The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;1:137-92.
2. **Reid IR.** Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:419-21.
3. **Jódar Gimeno E.** Osteoporosis inducida por corticoides. En: A. Díez Pérez. *Controversias en Osteoporosis*. Madrid: Medical & Marketing Communications, S.L.; 2006. p.9-13.
4. **Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D, Sisti S.** Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis* 1988;5:93-8.
5. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
6. **Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF.** Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 1992;2:103-5.
7. **Cooper C, Mitchell M, Wickham C.** Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and the risk of hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
8. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C.** Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
9. **van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
10. **Verstraeten A, Dequeker J.** Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852-7.
11. **Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ.** Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
12. **Solsona M, Viciana F.** Claves de la evolución demográfica en el nuevo milenio. *Gac Sanit* 2004;18 (Supl 1): 8-15.

13. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C.** Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105-11.
14. **Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE.** Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br Med J* 1996;313:344-6.
15. **Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH.** Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995;54:66-8.
16. **Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV.** Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002;61:32-6.
17. **Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al.** Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
18. **Sambrook P, Birmingham J, Kempler S, Kelly P, Eberl S, Pocock N, et al.** Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 1990;5:1211-6.
19. **Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD.** Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:115-9.
20. **Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al.** A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
21. **Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al.** Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006;17:8-19.
22. **American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis.** Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
23. **Abadie EC, Devogelaer JP, Ringe JD, Ethgen DJ, Bouvenot GM, Kreutz G, et al.** Recommendations for the registration of agents to be used in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: updated recommendations from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:1-4.
24. **Canalis E, Giustina A.** Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Summary of a Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5681-5.
25. **Scharla SH, Buttgereit F, Dreher R, Felsenberg D, Franck H, Hein G, et al.** Preliminary consensus statement on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Z Rheumatol* 2001;60:96-9.
26. **Adler RA, Hochberg MC.** Suggested Guidelines for Evaluation and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Inter Med* 2003;163:2619-24.
27. **Sosa Henríquez M y Díez Pérez A.** La osteoporosis: una enfermedad de los internistas. En: M. Sosa Henríquez, coordinador. *Protocolos. Osteoporosis.* Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004. p. 11-5.
28. **Sosa Henríquez M, Díez Pérez A.** La osteoporosis. Una enfermedad de los internistas. *Rev Clin Esp* 2005; 205:361-2.
29. **Sosa Henríquez M, Filgueira Rubio J, López-Harce Cid JA, Díaz Curiel M, Lozano Tonkin C, del Castillo Rueda A, et al.** ¿Qué opinan los internistas españoles de la osteoporosis? *Rev Clin Esp* 2005; 205:379-82.
30. **Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC.** Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995;10:257-63.
31. **Rosen HN.** Glucocorticoids and osteoporosis: Pathogenesis and clinical features. In: Up to Date. Rose BD (ed). Wellesley, MA, 2006. www.endotext.com
32. **Petrone E, Goldman R, Calis K, Chrousos GP, Cizza G.** Glucocorticoid-induced osteoporosis. Basic mechanisms and clinical implications. In: Endotext. Arnold A (ed). MDText.com, Inc; 2006. www.endotext.com
33. **Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zbinden B, Horslev-Petersen K, et al.** Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol* 1996;25:367-76.

34. **Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, Fusilli S, Guglielmi G, Pileri M, et al.** Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1863-7.
35. **Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH.** Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:361-8.
36. **Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H et al.** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:144-51.
37. **Cooper MS, Walker EA, Bland R, Fraser WD, Hewison M, Stewart PM.** Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone* 2000;27:375-81.
38. **Escher G, Galli I, Vishwanath BS, Frey BM, Frey FJ.** Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta enhance the cortisone/cortisol shuttle. *J Exp Med* 1997;186:189-98.
39. **Karl M, Von Wichert G, Kempter E, Katz DA, Reincke M, Monig H, et al.** Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:124-9.
40. **Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AJ.** Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res* 1979;1:303-11.
41. **Lund B, Storm TL, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, Egmose C, et al.** Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheum* 1985;4:143-9.
42. **Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ.** Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983;35:410-7.
43. **Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
44. **Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP.** The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:382-6.
45. **Caporali R, Gentile S, Caprotti M, Montecucco C.** Serum osteocalcin (bone Gla-protein) and steroid osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:148-9.
46. **Godschalk MF, Downs RW.** Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 1988;3:113-5.
47. **Kotowicz MA, Hall S, Hunder GG, Cedel SL, Mann KG, Riggs BL.** Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone gla-protein concentration in patients with rheumatologic disorders. *Arthritis Rheum* 1990;33:1487-91.
48. **Stellon AJ, Webb A, Compston JE.** Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. *Gut* 1988;29:378-84.
49. **Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A.** Pathophysiology of the adverse effects of glucocorticosteroids on calcium metabolism in man. *J Steroid Biochem* 1981;15:153-61.
50. **Gennari C, Scala C, Imbimbo B, Bernini M, Montagnani M, Nardi P, et al.** Acute changes in urinary radiocalcium following glucocorticoid administration in man. *Adv Exp Med Biol* 1984;171:407-15.
51. **Ali NJ, Capewell S, Ward MJ.** Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 1991;46:160-4.
52. **Hodsman AB, Toogood HJ, Jennings B, Fraher LJ, Baskerville JC.** Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:530-40.
53. **Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al.** Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-5.
54. **LoCasco V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al.** Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
55. **Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L.** The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamin acid-containing protein, serum alkaline

- phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner* 1988;4:105-13.
56. **Reid IR.** Steroid osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989;45:63-7.
57. **Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA.** Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:152-5.
58. **Rubin MR, Bilezikian JP.** The Role of Parathyroid Hormone in the Pathogenesis of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Re-Examination of the Evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033-4.
59. **Peraldi MN, Rondeau E, Jousset V, el M'Selmi A, Lacave R, Delarue F, et al.** Dexamethasone increases preproparathyroid hormone messenger RNA in human hyperplastic parathyroid cells in vitro. *Eur J Clin Invest* 1990;20:392-7.
60. **MacAdams MR, White RH, Chipps BE.** Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:648-51.
61. **Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J.** Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J* 1985;291:574.
62. **Smith R.** Corticosteroids and osteoporosis. *Thorax* 1990;45:573-8.
63. **Crilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE.** Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978;71:733-6.
64. **Borkowski A, L'hermite M, Dor P, Longeval E, Rozencweig M, Muquardt C, et al.** Steroid sex hormones and prolactin in postmenopausal women with generalized mammary carcinoma during prolonged dexamethasone treatment. *J Endocrinol* 1977;73:235-46.
65. **Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S.** Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-9.
66. **Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G.** Efectos de los corticosteroides inhalados sobre el metabolismo óseo en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada. *Biblioteca Cochrane Plus* 2005;4:1-34.
67. **Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P.** Inhaled and Nasal Corticosteroid Risk of Fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83-8
68. **Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE.** Inhaled Corticosteroids and Hip Fracture. A Population-based Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563-6.
69. **Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guañabens N, Nogués X, J. del Pino-Montes J, et al.** Inhaled Steroids Do Not Decrease Bone But Increase Risk of Fractures: Data GIUMO Study Group. *J Clin Densitom* 2006;9:154-8.
70. **Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al.** Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355:1399-403.
71. **Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda BU, Niimi A, Hino M.** Effects of Inhaled Corticosteroid and Short Courses of Oral Corticosteroids on Bone Mineral Density in Asthmatic Patients. A 4-Year Longitudinal Study. *CHEST* 2001; 120:1468-73.
72. **Boulet LP, Milot J, Gagnon L, Poubelle PE, Brown J.** Long-Term Influence of Inhaled Corticosteroids on Bone Metabolism and Density. Are Biological Markers Predictors of Bone Loss? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:838-44.
73. **Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM).** Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506.
74. **Evidence-Based Medicine Working Group.** Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
75. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS.** Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
76. **Guerra Romero L.** La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
77. **Jovell AJ, Navarro-Rubio MD.** Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-3.

78. **Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ.** Users' Guides to the Medical Literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995;274:1800-4.
79. **Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument.** London. 2001. www.agreecollaboration.org. consultada el 6 de septiembre de 2006
80. **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9).
81. **Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al.** Two-years effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
82. **Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al.** Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
83. **Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al.** Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. A 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
84. **Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al.** Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
85. **Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al.** Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
86. **Reid DM, Adami S, Devogelaer J-P, Chines AA.** Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within 1 year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
87. **Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP.** Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997;61:266-71.
88. **Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP.** Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
89. **Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al.** Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
90. **Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, et al.** Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Corticosteroid Induced Osteoporosis in Japanese Patients with Connective Tissue Disease: 3 Year Followup. *J Rheumatol* 2003;30:2673-9.
91. **Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, et al.** for the Ciblos Study Group. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
92. **Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al.** Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:724-7.
93. **Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J.** Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2003;42:743-9.
94. **Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F.** Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14:801-7.
95. **Frediani B, Falsetti P, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Marcolongo R.** Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and fractures in patients with arthritis: evaluation with dual-energy X-ray Absorptiometry and quantitative ultrasound. *Bone* 2003;33:575-81.
96. **Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD.** Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced

spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:434-42.

97. **Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD.** Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
98. **Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE.** Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:77-81.
99. **Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD.** Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: Results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-51.
100. **Greenwald M, Brandli D, Spector S, Silverman S, Golde G.** Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Effects of a Treatment with Slow-Release Sodium Fluoride. *Osteoporos Int* 1992;2:303-4.
101. **Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen CM, et al.** Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
102. **Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG.** Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.
103. **Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD.** Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-505.
104. **Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al.** Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Review). The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Library* 2005;1:1-31. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
105. **Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P.** Calcio y vitamina D para la osteoporosis inducida por corticosteroides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
106. **Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al.** Bifosfonatos para el tratamiento de la Osteoporosis inducida por corticoides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
107. **Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT.** The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: A metaregression. *J Bone Miner Res* 2002;17:1512-26.
108. **J Merino, F. Gil.** La Historia clínica. En: J. García Conde, F. Merino Sanchez, J. González Macías, editores. *Patología General. Semiología Clínica y Fisiopatología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 21-7.
109. **JA Amado Señaris, JL Olmos Martínez.** Fisiopatología de las glándulas suprarrenales: la corteza suprarrenal, la medula suprarrenal y el sistema simpaticromafín. En: J. García Conde, F. Merino Sanchez, J. González Macías, editores. *Patología General. Semiología Clínica y Fisiopatología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 571-82.
110. **Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW.** Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004;292:2890-900.
111. **Leslie WD, Metge C, Salamon EA.** Bone Mineral Density Testing in Healthy Postmenopausal Women. The Role of Clinical Risk Factor Assessment in Determining Fracture Risk. *J Clin Densitom* 2002;5:117-30.
112. **Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA.** Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1867-71.
113. **World Health Organisation.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
114. **Marshall D, Johnell O, Wedel H.** Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures measures. *Br Med J* 1996;312:1254-9.

115. Luengo M, Picado C, Rio LD, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991;46:803-6.
116. Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6.
117. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy; *Arthritis Rheum* 2003;11:3224-9.
118. **Bone and Tooth Society of Great Britain, Royal College of Physicians, and National Osteoporosis Society.** Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. London: Royal College of Physicians; 2003.
119. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:176-8.
120. Roux C, Orcel P. Steroid induced osteoporosis: prevention and treatment. *Rev Med Interne* 2003;24:384-8.
121. Glucocorticoid-induced osteoporosis. A concise guide to prevention and treatment [monografía en internet]. London (United Kingdom): Royal College of Physicians. Bone and Tooth Society of Great Britain; 2002.
122. University of Michigan Health System (UMHS). Osteoporosis: Prevention and treatment. Guidelines for clinical care [monografía en internet]. Ann Arbor, MI: University of Michigan; 2002.
123. **Gluer CC for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group.** Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997;12:1280-8.
124. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Romanelli G, Tantucci C, *et al.* Bone ultrasonometric features and growth hormone secretion in asthmatic patients during chronic inhaled corticosteroid therapy. *Bone* 2006;38:119-24.
125. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, *et al.* for the EPIDOS Prospective Study Group. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4.
126. Marin F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1126-35.
127. Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, *et al.* Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:743-8.
128. Kos-Kudla B, Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound of the heel and serum and urinary cortisol values in assessment of long-term corticotherapy side effects in female bronchial asthma patients. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1325-30.
129. Blanckaert F, Cortet B, Coquerelle P, Flipo RM, Duquesnoy B, Marchandise X, *et al.* Contribution of calcaneal ultrasonic assessment to the evaluation of post-menopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Rheum* 1997;64:305-13.
130. Fries W, Dinca M, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Martin A. Calcaneal ultrasound bone densitometry in inflammatory bowel disease: a comparison with double X-ray densitometry of lumbar spine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2339-44.
131. Daens S, Peretz A, de Maertelaer V, Moris M, Bergmann P. Efficiency of quantitative ultrasound measurements as compared with dual X-ray absorptiometry in the assessment of corticosteroid-induced bone impairment. *Osteoporos Int* 1999;10:278-83.
132. Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V, Mason R, Robinson B. Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol* 2001;28:1063-7.
133. Cortet B, Cortet C, Blanckaert F, d'Herbomez M, Marchandise X, Wemeau J-L, *et al.* Quantitative ultrasound of bone and markers of bone turnover in Cushing's Syndrome. *Osteoporos Int* 2001;12:117-23.
134. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, del Puente A, Esposito-del Puente A, Pizzi C, *et al.* Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2001;145:241-7.
135. Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR, *et al.* Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk

of corticosteroid induced osteoporosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001;12:788-93.

136. **Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJT, van't Hof MA, Lemmens JA.** Low-dose prednisolone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
137. **Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, Devogelaer J-P, Goemaere S, Kaufman J-M, et al.** Evidence based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-54.
138. **Askari A, Vignos PJ Jr, Moskowitz RW.** Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61:485-92.
139. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ III, et al.** A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.

